

IATROGÉNIE

Dr Jean Sédivy

1. Praticien-Attaché des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
2. «La Maison Rouge» 24 place Kléber Strasbourg

Généralités

- Longtemps sous-estimée et négligée
(difficulté des médecins à parler de sexualité)
- À rechercher systématiquement : facteur méconnu de non-observance au traitement (HTA, dépression, psychose)
- Le médicament n'est pas obligatoirement cause de dysfonction sexuelle
 - Rôle de la maladie
 - Rôle du statut de malade
 - Médicaments réputés —*souvent à tort*— délétères (β bloquants)

Substances endogènes affectant la sexualité

Augmentation **favorable**

Diminution **défavorable**

- Neurotransmetteurs
 - Dopamine
 - Noradrénaline
- Hormones
 - Testostérone
 - Œstrogènes (Femme)
 - Cortisol (aigu)

Augmentation **défavorable**

Diminution **favorable**

- Neurotransmetteurs
 - Sérotonine
- Hormones
 - Prolactine
 - Progestérone
 - Œstrogènes (Homme)
 - Cortisol (chronique)

Hyperprolactinémie

- Neuroleptiques
 - Halopéridol
 - Chlorpromazine
 - Sulpiride
- Autres
 - Dompéridone
 - Metoclopramide
- Antidépresseurs
 - Imipraminiques
 - ISRS
- Divers
 - 17 β œstradiol
 - Insuline
 - Opiacés
 - Morphinomimétiques
 - Barbituriques
 - Cimétidine
 - Antihistaminiques H2
 - Amphétamines

Médiateurs physiologiques du désir sexuel

• Augmentation **favorable**

- Dopamine
- Noradrénaline
- Testostérone
- Ocytocine
- Alpha 2 bloquants
Antidépresseurs
(Miansérine Mirtazapine)
Yohimbine

• Augmentation **défavorable**

- Sérotonine
- Prolactine
- Opiacés
- Antihistaminiques
- GABA
(Ac. valproïque, Benzodiazépines)

Mode d'action des médicaments diminuant le désir

- Action générale sur le système nerveux central ← Sédatifs, Hypnotiques
- Action directe sur les centres sexuels ← Narcotiques
- Modification des neurotransmetteurs sexuels ← ↗ Sérotonine : antidépresseurs ISRS
↘ Dopamine : neuroleptiques
- Altération des mécanismes endocriniens ← Anti-androgènes : Cyprotérone
Augmentation prolactine

Médiateurs de l'excitation sexuelle

Augmentation **favorable**

- Oxyde nitrique (NO)
- Équilibre Acétylcholine/Noradrénaline
- Dopamine
- Testostérone
- Ocytocine

Augmentation **défavorable**

- Antihistaminiques
- β bloquants
- Opiacés
- GABA (Gamma Amino Butyric Acid)

Médiateurs physiologiques de l'orgasme

Augmentation **favorable**

- Noradrénaline
- Dopamine
- Ocytocine

Augmentation **défavorable**

- Sérotonine
- Opiacés
- GABA

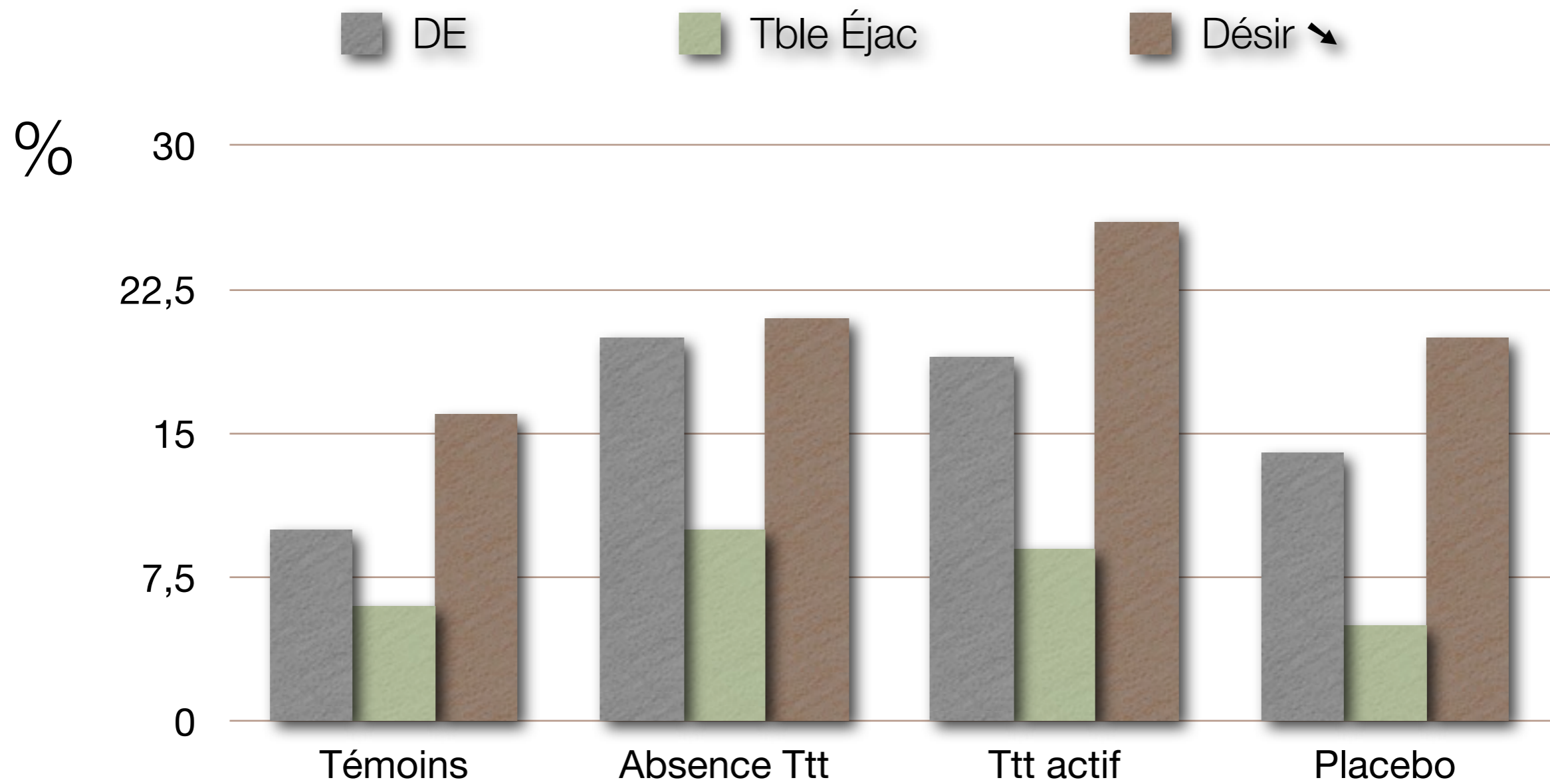
Principaux médicaments responsables

- Cardiovasculaire : hypotenseurs, β bloquants, diurétiques
- Psychotropes
- Anti-épileptiques
- Anti-androgènes (acétate de cyprotérone)
- Traitements de l'hypertrophie bénigne de la prostate : alpha bloquants
- Antirétroviraux
- Chimiothérapie anticancéreuse
- À visée digestive : anti-ulcéreux, anti-cholinergiques

Effet nocebo

- 96 patients souffrant d'HTA répartis en 3 groupes de 32 traités par Aténolol 50 mg/j (β bloquant)
- Évaluation à 3 mois quant aux effets indésirables sexuels
 - ▶ Groupe 1 :
pas d'information sur la nature du médicament
3 %
 - ▶ Groupe 2 :
informés sur la nature (Aténolol) mais pas sur les effets indésirables
16 %
 - ▶ Groupe 3 :
informés sur les effets indésirables sexuels
31 %
- Prévalence des effets indésirables sexuels :

HTA



Australian National Blood Pressure Study, Bauer et Al, 1981

Sites d'impact des médicaments sur la DE

- Contrôle endocrinien
 - nécessité d'une activité androgénique minimale
 - effet inhibiteur de la prolactine
- Système nerveux central
 - voies dopaminergiques stimulantes
 - voies sérotoninergiques inhibitrices
- Système nerveux périphérique
 - récepteurs alpha-1 adrénergiques inhibiteurs
 - rôle modeste des récepteurs bêta-adrénergiques
 - rôle modeste des récepteurs cholinergiques
- Tissus caverneux
 - pompe à sodium des fibres musculaires lisses

Priapismes médicamenteux

- Psychotropes
 - Trazodone
 - Phénothiazines
- Hypotenseurs alpha bloquants périphériques
 - Alpha méthyl DOPA
 - Guanéthidine
 - Labetalol
 - Prazosin
- Hypotenseurs vasodilatateurs
 - Hydralazine
- Injections intracaverneuses
 - Papavérine, Alprostadil

Cardiologie

Effet délétère des traitements hypotenseurs

- Maladie vasculaire/ dysfonction endothéliale associée
- Annulation de l'effet compensateur d'une augmentation de la perfusion
- Réputation des traitements hypotenseurs
- Statut de malade chronique
- Réactions psychologiques à la dysfonction érectile
- Effets spécifiques des hypotenseurs

Diurétiques

- Spironolactone
 - Baisse du désir
 - Dysfonction érectile
 - Gynécomastie
- Furosémide : peu impliqué
- Thiazidiques : OUI

Hypotenseurs : résumé

- Important avec des sympatholytiques peu employés aujourd'hui (Clonidine)
- Modéré mais certain avec les diurétiques thiazidiques
- Faible avec les bêta-bloquants
- Faible ou nul avec la plupart des hypotenseurs modernes
- Les ARA 2 (sartans) pourraient avoir un effet positif
- Faire le point sur la fonction sexuelle avant de commencer le traitement et le réévaluer périodiquement de façon pro-active

Autres médicaments cardiovasculaires

- Digoxine
 - Altère le désir et les érections
 - Interaction avec œstrogènes et androgènes
 - Inhibe la pompe à Na des fibres musculaires lisses du pénis
- Fibrates : 14% vs 10% (placebo) dans 1 seule étude
- Statines : pas d'impact (bénéfices dans études ouvertes)

Urologie

- Prostatectomie radicale : DE + aspermie
- Cancer de la prostate : TOUS les traitements sont délétères sur l'érection
- Cystectomie homme = idem
- Curage ganglionnaire para-aortique : anéjaculation

Urologie

- Hypertrophie bénigne de la prostate
 - alpha bloquants : éjaculation rétrograde et DE
 - Afluzosine, Terazosine, Tamsulosine, Prazosine, Doxazosine
 - inhibiteurs de la 5 alpha réductase : DE + baisse de désir
 - Dutastéride
 - Finastéride
 - Commercialisé sous deux présentations et noms différents pour deux indications différentes :
 - Hypertrophie bénigne de la prostate
 - Prévention de la chute des cheveux

Urologie

- Cancer de la prostate
 - Anti-androgènes = baisse de désir + DE
 - Bicalutamide
 - Cyprotérone
 - Analogues de la GnRH = baisse de désir + DE
 - Triptoréline
 - Leucopréline

Psychiatrie

Antidépresseurs et dysfonction érectile

- Impact le plus important
 - Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)
 - Clomipramine
- Important
 - Venlafaxine
- Modéré
 - Mirtazapine
- Très faible ou nul
 - Moclobémide, Bupropion
- Stimulants ?
 - Trazodone, Tianeptine (retirés du marché)

Impact sexuel des antidépresseurs

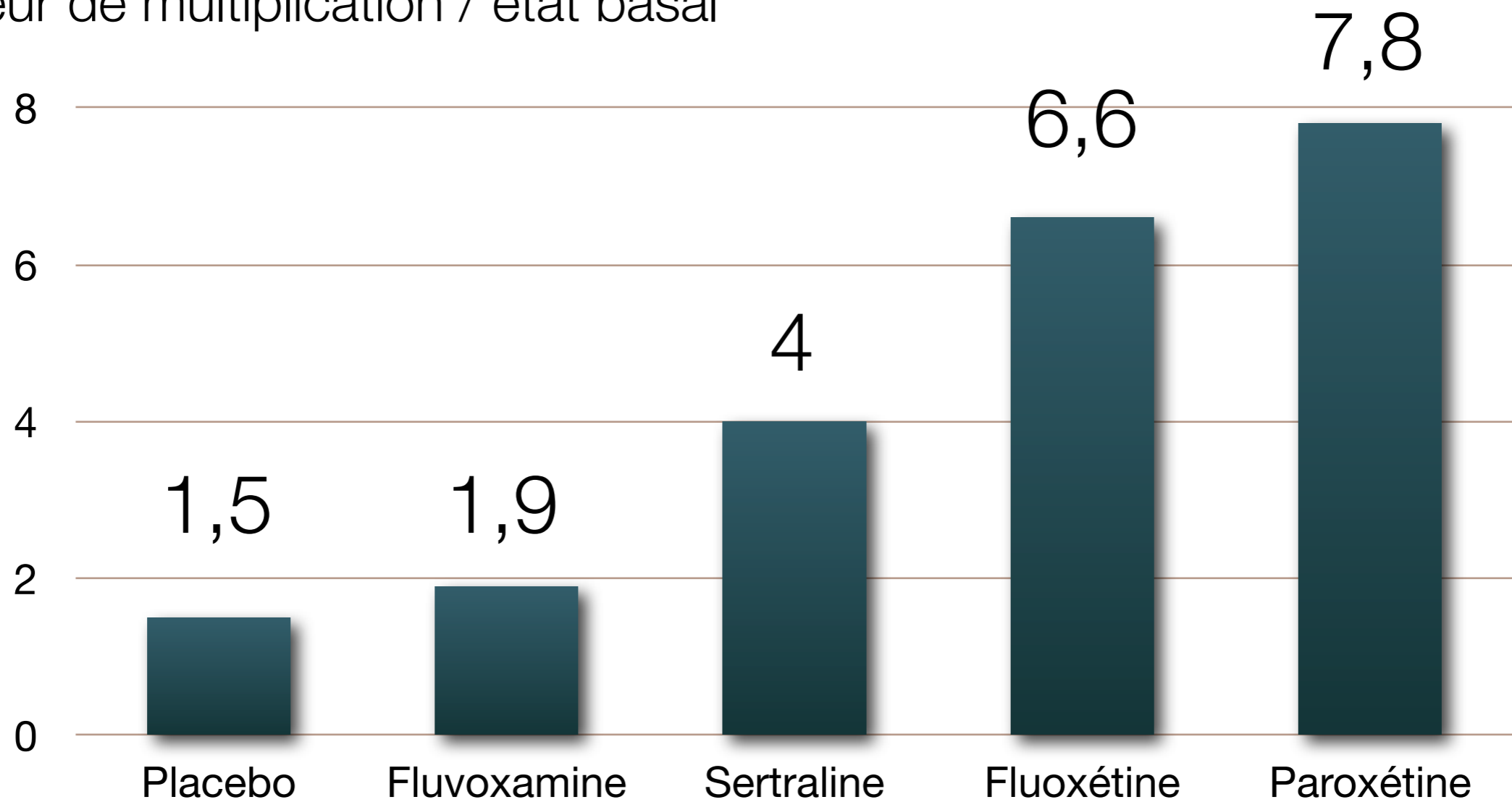
Baier & Philipp, 1994

Catégorie	Désir	Érection	Éjaculation	Orgasme
Tricycliques	↘	↘	↘	↘
Tétracycliques	↘	?	?	-
Viloxazine	↗	-	-	-
Trazodone	↗	↗	-	-
ISRS	↘	?	↘ ↘	↘ ↘
IMAO	-	?	↘	↘
Moclobémide	↗ ?	↗ ?	↗ ?	↗ ?

Retard à l'orgasme sous ISRS

Waldinger 1997

Facteur de multiplication / état basal



Volontaires sains, non éjaculateurs prématurés

Principaux effets des ISRS

- Dysfonction orgasmique
 - orgasme retardé chez H et F
 - éjaculation retardée chez H
 - baisse de la qualité de l'orgasme
- Baisse du désir sexuel
- Inhibition de la phase d'excitation
 - érection et lubrification
- Effets dose et durée-dépendants

Dépistage des troubles sexuels en psychiatrie

- Proportion de femmes anorgasmiques parmi celles traitées pour TOC* par Clomipramine Montero (1987)
 - Plainte spontanée : 33%
 - Autoquestionnaire : 66%
 - Interrogatoire direct : 95%

- Proportion de troubles sexuels chez les déprimés Bonierbale (2002)
 - Plainte spontanée : 35%
 - Interrogatoire direct 69%
 - Non traités : 65%
 - Traités : 71%

* TOC = Trouble Obsessionnel Compulsif

Neuroleptiques classiques et benzodiazépines

Catégorie	Érection	Orgasme*	Priapisme
Phénothiazines	jusqu'à 60%	jusqu'à 50%	+
Incisifs Butyrophénones	env. 50%	+	+
Benzodiazépines	jusqu'à 40%	jusqu'à 50%	0

* Diminution éjaculat, éjaculation retardée, anorgasmie, orgasmes douloureux

Sexualité de l'homme schizophrène

Alzenberg 1995

	Non-traités n = 20	Traités n = 51
Fantasmes	↓	NS
Désir	↓	↓
Érections	↓	↓↓
Éjaculation	NS	↓
Satisfaction sex.	NS	↓

Psychotropes nuisant à la sexualité

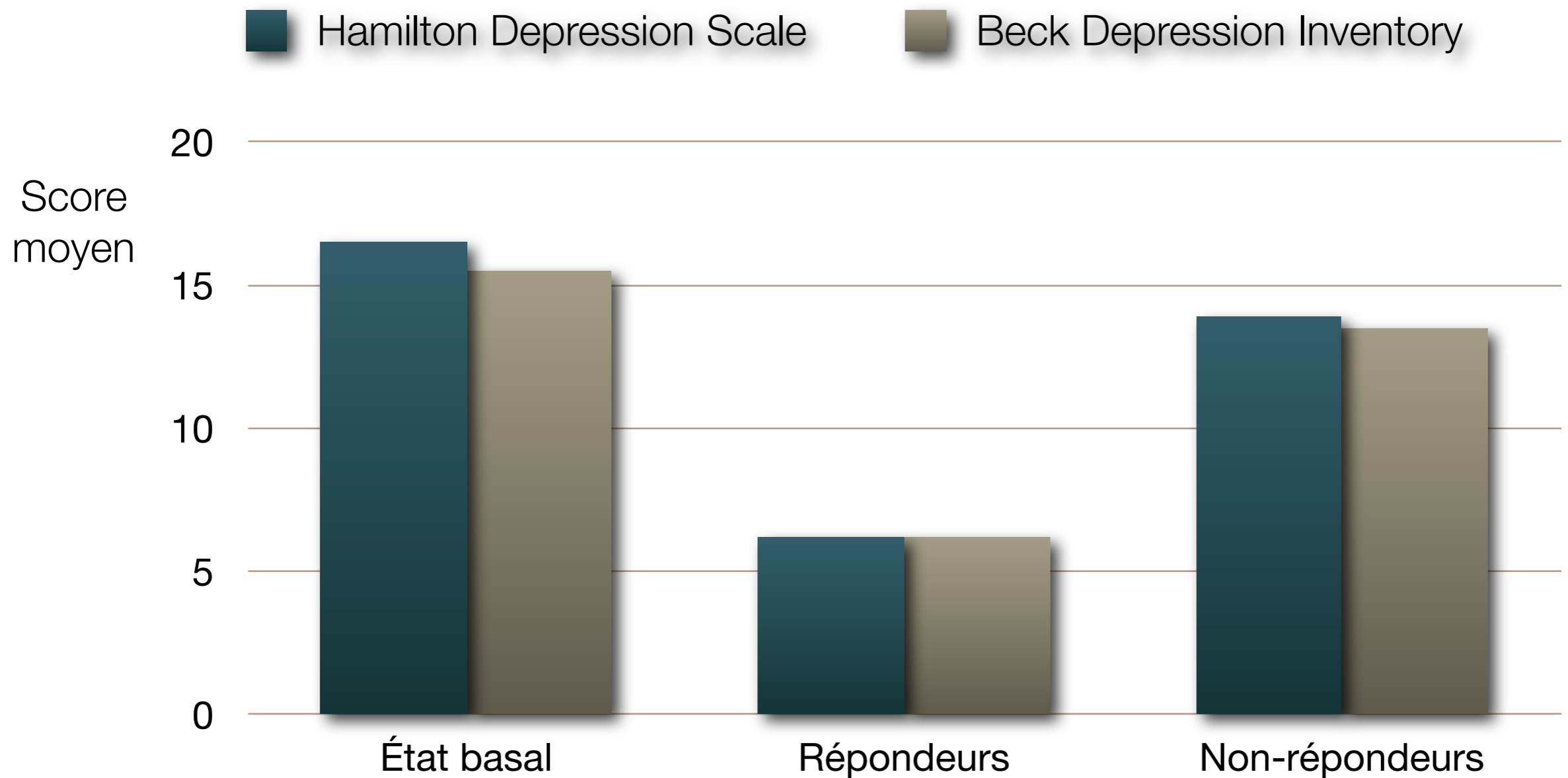
- Drogues récréatives
- Antidépresseurs
- Anxiolytiques
- Neuroleptiques
- c'est-à-dire à peu près TOUS...

Drogues récréatives

- Nicotine : facteur de risque de la dysfonction érectile
- Cannabis : Baisse de désir si usage chronique
- Alcool : Dysfonction érectile si usage chronique (idem en ivresse)
- MDMA (Ecstasy) : Dysfonction érectile, orgasme retardé, désir augmenté
- Cocaïne : ↗ performances sexuelles en aigu
 ↘ désir et performances en chronique
- Amphétamines : augmentation du désir
- Héroïne, méthadone : baisse du désir

DE + dépression : effet du Sildénafil

Shabsigh et Al, 1999



p < 0,001 vs répondeurs

Neurologie

- Antiépileptiques
Peu de données objectives
 - Beaucoup d'antiépileptiques sont des inducteurs enzymatiques qui modifient les taux circulants de stéroïdes et de la SHBG
 - Classiquement : augmentation de fréquence des dysfonctions sexuelles
- Traitement de la maladie de Parkinson (Ropinirole)
Comportement «à problème» des pensionnaires de maison de retraite
Augmentation de la libido (dopamine), addiction au jeu

Médicaments à activité hormonale

- Œstrogènes
- Anti-androgènes classiques
 - Progestatifs (cyprotérone)
 - Agonistes de la LHRH
 - Inhibiteurs de la 5 alpha réductase
- Anti-androgènes cachés
 - Spironolactone
 - Anti H2 Cimétidine (à doses élevées)

Oncologie

- Prostate : DE + aspermie
- Cysto-prostatectomie : idem
- Ovariectomie avant la ménopause (testostérone)
- Rectum : DE
- Radiothérapie du petit bassin, rectum, prostate
- Orchidectomie

Conséquences de la chirurgie

- Stomies : image corporelle
- Aorte abdominale : DE
- Curage ganglionnaire para-aortique: anéjaculation
- Prostate : Résection transurétrale pour adénome : éjaculation rétrograde
- Hystérectomie : en principe rien, mais...
- Image symbolique : opération «à cœur ouvert» ou autre...

Chimiothérapie anticancéreuse

- Chapman 1982 : maladie de Hodgkin
Réduction de l'intérêt sexuel : 40% à long terme
- James 1984 : Lymphosarcome
Dysfonction sexuelle (60%) plus fréquente que dans les cas traités sans chimiothérapie
- Simes 1986 : Après leucémie infantile
50% d'hyposexualité par hypogonadisme
- Mécanismes potentiels :
Hypogonadisme, neuropathie

Divers

- Pathologie digestive

Cimetidine

Dompéridone

- Dermatologie

Acétate de cyprotérone (traitement de l'acné)

Anti rétroviraux (traitement SIDA)

Etude de Collazos et Al. 2002 (189 patients stabilisés)

- Dysfonctions sexuelles : 19,5%
- Prévalence influencée par le traitement
 - Inhibiteurs protéase : 27,1% (vs 3,8 non traités)
 - Max : Indinavir, mini : Nevirapine

Merci de votre attention